

А.В. Бушманов, А.В. Воронцов

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Кость – динамическая материя, которая в скелете взрослого человека обновляет себя в процессе роста и адаптируется к постоянно изменяющимся механическим нагрузкам. В связи с этим вызывает интерес имитационное моделирование процесса адаптации костной ткани к изменяющимся механическим напряжениям. В исследовании представлена модель костной ткани, в которой отражены важные механические и биологические процессы. Результаты имитационного моделирования соответствуют экспериментальным данным и хорошо согласуются с результатами известных в этой области работ, вследствие чего представленная модель может быть полезна для исследования механизма усталостного повреждения и как следствие – причины усталостного перелома.

Bone is a dynamic tissue which, through the process of bone remodeling in the mature skeleton, renews itself during normal function and adapts to mechanical loads. It is, therefore, important to understand the effect of remodeling on the mechanical function of bone. In this study, we represent a constitutive model for bone remodeling which includes a number of relevant mechanical and biological processes. These results bear some correspondence to experimental findings and to other studies, suggesting that the model may be useful for investigating the role fatigue damage removal plays in preventing or causing stress fractures

Введение

Известно, что костная ткань образована несущей матрицей, которая состоит из кальция. Достоинство кальцификации костной ткани в том, что кость является более плотной, чем обычные мягкие ткани, а инерциальная структура ее приспособливается к весу человека. Недостаточно нагруженные элементы матрицы кости удаляются во время перестройки костной ткани. Поддержание относительно высокой скелетной нагрузки означает, что костная ткань является субъектом для накопления усталостных микрповреждений на матрице. Другая функция перестройки костной ткани – удаление микрповреждений. Этим предупреждается возможное усталостное разрушение матрицы – основы костной ткани. Перестройка матрицы активируется отсутствием нагрузки и усталостными микрповреждениями.

Ремоделирование (перестройка) костной ткани – фундаментально в биологии кости. Этот процесс состоит из двух стадий, выполняется группой клеток, известных как базовый многоклеточный модуль (BMU). В то время как остеобласты создают костный матрикс, остеокласты его разрушают. Пока одни туннели заполняются костью, другие заново прокладываются остеокластами в более старых концентрических системах. Такая последовательность обычно протекает 3-4 месяца. Для понимания процесса адаптации кости важно понять процесс механического приспособливания кости к нагрузке и процесс сопротивления усталости. Особый интерес вызывают эффекты изменения пористости

реконструируемого пространства при повторяющихся механических напряжениях. В настоящее время исследователи для тестирования гипотез и математических законов, управляющих механической адаптацией кости к нагрузкам, широко используют компьютерное моделирование.

Компьютерные модели для исследования ремоделирования костной ткани востребованы по двум причинам. Во-первых, модели удобны для численного анализа, так как должны содержать переменные моделирования, а эти переменные могут быть измерены экспериментально. Во-вторых, компьютерные модели обычно учитывают эффекты и отношения, которые в менее детализированных моделях пропускаются.

Целью исследования является изучение изменения пористости, минеральной плотности кости и микроповреждений при изменяющихся значениях механических напряжений и при меняющихся значениях количества циклов нагрузки в день. Изменения значений напряжений и циклов нагрузки приводят к изменению давления на костную ткань.

Постановка задачи

Исходя из известных значений частоты нагрузки, начального повреждения, инициируемой частоты активации, механических напряжений, необходимо определить изменение пористости, минеральной плотности и повреждение костной ткани в зависимости от величины действующего на нее механического напряжения, а также от изменения количества циклов нагрузки.

Для решения задачи используем математическую модель, основанную на системе из двух дифференциальных уравнений первого порядка. Система описывает изменение пористости и повреждения. Минеральную плотность определяем из полученных результатов пористости костной ткани.

Определение отношения между пористостью, плотностью и модулем упругости

Модель костной ткани представим в виде балки, т.е. небольшого участка, вырезанного из кости. Важным компонентом данной модели является отношение модуля упругости участка кости (E) к его пористости (p), получающейся в результате разрушения и повторного построения базового клеточного модуля (BMU). В данном исследовании отношение между модулем упругости и пористостью было получено приведением полинома к результатам исследования [1]. Принимая линейные соотношения между условной плотностью (ρ) и пористостью (для $p=0$, $\rho=2.0$ г/см³; для $p=1$, $\rho=0$ г/см³), имеем:

$$\begin{aligned} A &= (0.83 \cdot 10^5) p^6 - (2.99 \cdot 10^6) p^5 + (3.99 \cdot 10^6) p^4 - (2.64 \cdot 10^6) p^3, \\ B &= (9.08 \times 10^5) p^2 - (1.68 \cdot 10^5) p + (2.37 \cdot 10^4), \\ E_0 &= A + B. \end{aligned} \tag{1}$$

$$E = E_0 \times (1 - p)^b, \tag{2}$$

где $b = 1,33$.

Минеральную плотность кости (BMD) вычисляем, используя следующее выражение

$$BMD = \rho \times (1 - p). \tag{3}$$

Напряжение определяем, используя закон Гука:

$$\varepsilon = \sigma / E. \tag{4}$$

Определение пористости костной ткани под действием нагрузки

Как было предложено в исследованиях [2] и [3], функция изменения пористости – p – была принята как зависимость от резорбции кости (Q_R) и реконструкции (Q_F), а также плотности резорбции (N_R) и реконструкции (N_F) для каждой BMU.

$$\dot{p} = Q_R N_R - Q_F N_F. \tag{5}$$

Резорбция ($Q_R = A/T_R$) и реконструкция ($Q_F = A/T_F$) приняты линейными во времени, где A – площадь кости, резорбированной каждой ВМУ (площадь структурной единицы кости радиусом 0,095 мм определена в 1983 г.), T_R и T_F – периоды резорбции и реконструкции соответственно. В трабекулярной части кости ВМУ резорбирует и перезаполняет трещины лучше, чем отверстия, но процесс аналогичен. Площадь в расчетах была принята одинаковой как для кортикальной, так и трубчатой частей кости.

Совокупность значений N_R и N_F находится интегрированием по временным интервалам резорбции (T_R) и неактивности (T_I), частоты активации ВМУ (f_a). Для костной ткани, T_R определяется как период с момента вхождения в участок остеокласта резорбирующей ВМУ до момента прекращения резорбции на участке. Период реверсирования или неактивности (T_I) выделяем в качестве периода перехода от остеокластической к остеобластической активности. Остеобласты ВМУ формируют кость в течение периода реконструкции (T_F). Плотность резорбции (N_R) находится интегрированием по интервалу от $(t - T_R)$ до t , где t – настоящее время:

$$N_R = \int_{t-T_R}^t f_a(t') dt' . \quad (6)$$

Плотность (N_F) находится интегрированием по периоду реконструкции, т.е. времени от $t = (T_R + T_I + T_F)$ до $t = (T_R + T_I)$:

$$N_F = \int_{t-(T_R+T_I+T_F)}^{t-(T_R+T_I)} f_a(t') dt' , \quad (7)$$

Расчет частоты активации базового многоклеточного модуля. Частота активации базового многоклеточного модуля f_a (ВМУ/площадь/время) может быть принята в виде функции при отсутствии нагрузки или в виде функции с существующей нагрузкой. Поскольку клетка ВМУ в начальный период должна располагаться на поверхности кости, частота активации была принята как функция изменения площади поверхности кости. Учитывая диапазон пористости в пределах от 0 до 1, удельную поверхность кости (S_A) определяли, используя соотношение [4]:

$$S_A = S_p (1 - p) . \quad (8)$$

Частота активации базового многоклеточного модуля при реконструкции на большом участке поверхности запишется как

$$f_a = (f_{a(disuse)} + f_{a(damage)}) S_A , \quad (9)$$

где $f_{a(disuse)}$ и $f_{a(damage)}$ представляют параметры влияния на f_a в состояниях отсутствия нагрузки и ее действия соответственно.

Определение величины возрастания усталостного повреждения костной ткани. Повреждение костной ткани (D) рассматривается как трещина на площади поверхности кости.

Согласно исследованию [5] величина возрастания усталостного напряжения записывается как

$$\dot{D} = \dot{D}_F - \dot{D}_R , \quad (10)$$

где \dot{D}_F и \dot{D}_R – величины образования и удаления усталостного напряжения.

Образование усталостного напряжения (\dot{D}_F) вычисляется как произведение диапазона нагрузки (s , напряжение, $\mu\epsilon$) на силу и частоту нагрузки (R_L , циклов на единицу времени), просуммированных n раз по количеству дискретных состояний нагрузки:

$$\dot{D}_F = k_D \sum_{i=1}^n s_i^q R_{Li} = k_D \Phi , \quad (11)$$

где Φ – определяется как механическая нагрузка; k_D – коэффициент степени повреждения.

Основываясь на результатах, полученных в 1988 г. [6], значение для экспоненты q приняли равным 4. Циклическая нагрузка была принята $n = 1$. Частота нагрузки (R_L) – 3000 циклов в день, для анализа использованы также значения 1500 и 4500 циклов в день.

Считаем, что частота активации базового многоклеточного модуля и нагрузка, вызывающая повреждение, воздействуют на кость случайно, величину устранения повреждения (заращение кости) принимаем равной произведению $D \cdot f_a \cdot A$. Предполагается, что напряжения, вызывающие повреждение костной ткани, инициируют активацию ВМУ, поэтому эффективность удаления повреждения выше, чем для случайной реконструкции костной ткани. Для реализации этого предположения в уравнение, описывающее количество устраненного повреждения, включен коэффициент удаления повреждения (F_s):

$$\dot{D}_R = D f_a A F \quad (12)$$

Основываясь на частоте, с которой микротрещины ассоциируются с новыми впадинами резорбции, в расчетах, как и в исследованиях [5], значение F_s принято равным 5.

В состоянии равновесия $\dot{D}_F = \dot{D}_R$, что обеспечивает оценку коэффициента степени повреждения k_D :

$$k_D = D_0 f_{a0} A F_s / \Phi_0, \quad (13)$$

где индекс «0» указывает начальные и равновесные значения величин, которые определяются в начале моделирования.

При имитационном моделировании используем длину трещины 0088 мм и плотность трещины (D_0) 0,03662944 мм/мм² (принятую для 40-летнего мужчины). Иницируемая частота активации f_{a0} , равная 0,0067 (ВМУ/мм²/день), была взята как средняя величина из экспериментальных исследований изменения нагрузки при движении на кортикальной поверхности кости. Механические напряжения (Φ_0) установлены как циклические нагрузки, необходимые для «поддержания» необходимой массы кортикальной части кости в равновесии. Человек, проходящий в 4,5 км/день, с расстоянием 1,5 м за два шага, получает около 3000 циклов нагрузки (или, округленно, 1 миллион циклов в год). Примем $R_L = 3000$ срд. Результаты исследований [7] показывают, что циклическая нагрузка примерно в 500 $\mu\epsilon$ будет сохранять состояние равновесия массы для кортикальной части кости с иницируемыми механическими стимулами $\Phi_0 = 1,875 \times 10^{-10}$ срд. Учитывая эти значения в уравнении (13), получаем $k_D = 1,85 \times 10^5$ мм/мм².

Определение пористости костной ткани при отсутствии нагрузки

Для формулировки ответа ВМУ на отсутствие нагрузки адаптируем подход «ежедневных стрессовых стимулов» [8]. Для этого отсутствие нагрузки определяется в виде значений Φ ниже равновесного напряжения Φ_0 . Таким образом, мы используем оба значения Φ для вычисления степени образовавшегося повреждения ($\dot{D}_F = k_D \Phi$) и для определения отсутствия нагрузки ($\Phi_0 - \Phi$), где Φ_0 – иницируемое равновесное значение. Делается это для удобства моделирования, учитывая, что реальный механизм для активации реконструкции костной ткани не одинаков при отсутствии нагрузки и при повреждении. При отсутствии нагрузки ($\Phi < \Phi_0$) величина реконструкции в уравнении (5) была определена по площади кости $A \cdot [0,5 + 0,5(\Phi/\Phi_0)]$.

Определение реакции частоты активации на отсутствие нагрузки и повреждения. Отношения между частотой активации ВМУ (f_a) при отсутствии нагрузки и повреждении костной ткани были приняты сигмоидальными (рис. 1). Коэффициенты в этих функциях подобраны для совмещения полученных графиков с имеющимися экспериментальными результатами.

Для отсутствия нагрузки мы принимаем:

$$f_{a(disuse)} = \frac{f_{a(max)}}{1 + e^{k_b(\Phi - k_c)}}, \text{ для } \Phi < \Phi_0, \quad (14)$$

где $k_b = (6.5 \times 10^{10} \text{ cpd}^{-1})$; $k_c = (9.4 \times 10^{-11} \text{ cpd} = \Phi_0 / 2)$ – коэффициенты, определяющие наклон и точку перегиба графика соответственно.

Отношение между частотой активации VMU и повреждением (D) записывается как [5]:

$$f_{a(damage)} = \frac{(f_{a0})(f_{a(max)})}{f_{a0} + (f_{a(max)} - f_{a0})e^{[k_r(f_{a(max)}(D - D_0)/D_0]}}, \quad (15)$$

где D_0 – инициируемое, равновесное повреждение, а $k_r = -1,6$ определяет форму графика.

Результаты моделирования

При стандартных значениях механических напряжений $\Phi_0 = 1,875 \times 10^{-10}$ и значении $R_L = 3000$ циклов в день получаем зависимости для пористости, минеральной плотности и повреждения – рис. 1 (а), рис. 2 (а). При увеличении циклов нагрузки до $R_L = 4500$, оставляя механические напряжения равными $\Phi_0 = 1,875 \times 10^{-10}$, получим графики, отображенные на рис. 1 (б), рис. 2 (б).

Графики для пористости, минеральной плотности кости и повреждении при уменьшении значения циклов нагрузки до $R_L = 1500$ – на рис. 1 (в), рис. 2 (в).

Увеличим механические напряжения до $\Phi_0 = 3,75 \times 10^{-10}$ при $R_L = 3000$ срд. – рис. 1 (г), рис. 2 (г).

Уменьшим механические напряжения до $\Phi_0 = 9,375 \times 10^{-11}$ при $R_L = 3000$ срд – рис. 1 (д), рис. 2 (д).

График минеральной плотности кости от времени обратно пропорционален графику зависимости пористости от времени.

Из полученных результатов видно, что на увеличение количества циклов нагрузки в день кость реагирует уменьшением пористости и повреждением, при уменьшении циклов нагрузки пористость увеличивается до ~83%, а повреждения возрастают до $0,38 \text{ мм/мм}^2$.

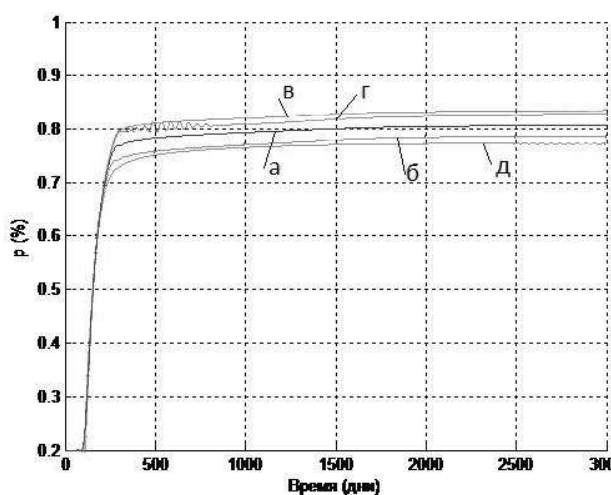


Рис. 1. Зависимость пористости от времени.

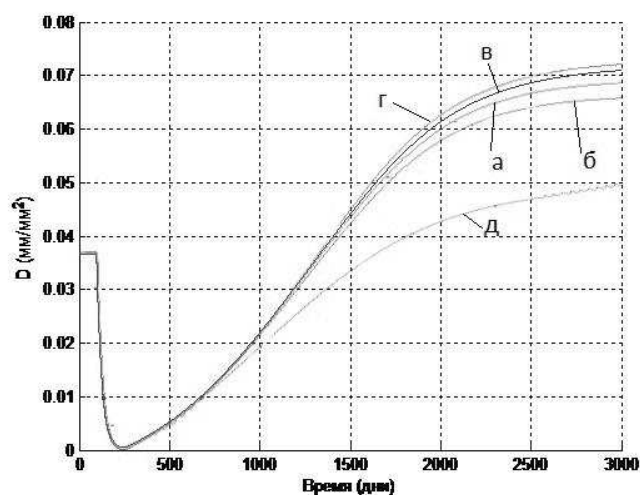


Рис. 2. Зависимость повреждения от времени по формуле (10).

При увеличении механических напряжений до $\Phi_0 = 3,75 \times 10^{-10}$ пористость увеличивается до ~84%, повреждения – до 0,38 мм/мм²; при уменьшении до $\Phi_0 = 9,375 \times 10^{-11}$ значения пористости и повреждения кости также уменьшаются ($p = 78\%$, $D = 0,23$ мм/мм²).

Заключение

В данном исследовании были рассмотрены зависимости минеральной плотности кости и ее повреждения от величины механических стимулов и от количества циклов нагрузки. Построены графики этих зависимостей. Графики при начальных значениях механических стимулов и значении циклов нагрузки $R_L = 3000$ срд. согласуются с данными других авторов [9], [10].

Настоящее исследование будет полезно для диагностики и предотвращения усталостных переломов у людей, имеющих повреждения костной ткани в результате травм или болезней. Имитационное моделирование позволяет умеренно дозировать нагрузку у спортсменов, набирающих форму после серьезных травм, вызывающих появление трещин в костной ткани. Представленные модели исследования изменения пористости костной ткани под действием нагрузки позволяют диагностировать лечение переломов кости при использовании аппаратов чрескостного остеосинтеза, – например, таких как аппарат Илизарова, поскольку все фиксирующие аппараты создают известную величину компрессии между костными отломками. С помощью представленной модели можно определить величину нагрузки, при которой будут созданы оптимальные условия для сращения отломков костной ткани. После снятия аппарата возможен контроль над состоянием пористости и плотности кости на тех участках, где проходил перелом костных тканей.

-
1. Turner, C.H., Anne, V., Pidaparti, R.M.V. A uniform strain criterion for trabecular bone adaptation: do continuum-level strain gradients drive adaptation? // *Journal of Biomechanics*. – 1997. – Vol. 30 – P. 555-563.
 2. Hart, R.T., Davy, D.T. Theories of bone modeling and remodeling // *Bone mechanics*. – CRC press. – P. 253-277.
 3. Martin, R.B. The usefulness of mathematical models of bone remodeling // *Yearbook of Physical Anthropology*. –1985. – P. 227-236.
 4. Martin, R.B. Porosity and specific surface of bone // *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. –1984. – Vol. 10 – P. 179-222.
 5. Martin, R.B. Mathematical model for repair of fatigue damage accumulation and repair in cortical bone // *Journal of Orthopaedic Research*. – 1995. – Vol. 13 – P. 309-316.
 6. Whalen, R.T., Carter, D.R. Influence of physical activity on the regulation of bone density // *Journal of Biomechanics*. – 1988. – Vol. 21 – P. 825-837.
 7. Beaupre, G.S., Orr, T.E., Carter, D.R. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling – theoretical development // *Journal of Orthopaedic Research* – 1990. – Vol. 8 – P. 651-661.
 8. Carter, D.R., Fyhrie, D.P., Whalen, R.T. Trabecular bone density and loading history: regulation of connective tissue biology by mechanical energy // *Journal of Biomechanics*. – 1987. – Vol. 20. – P. 785-794.
 9. Hazelwood, S.J., Martin, R.B., Rashid, M.M. A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload // *Journal of Biomechanics*. – 2001. –Vol. 34. – P. 299-308.
 10. Gardina, C. Bone mass preservation and fracture risk assessment with bisphosphonate therapy during spaceflight // *A Thesis Presented to the Faculty of California Polytechnic State University*. – 2008. – San Luis Obispo. – 116 p.